

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AVASART HCT, 160 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 160 mg walsartanu (*Valsartanum*) i 12,5 mg hydrochlorotiazydu (*Hydrochlorothiazidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 160 mg laktozy bezwodnej i 87,5 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Ciennoczerwona, podłużna, obustronnie wypukła tabletki powlekana z oznaczeniem „VLS” po jednej stronie i „161” po drugiej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych.

Produkt złożony Avasart HCT jest wskazany w leczeniu pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane podczas monoterapii walsartanem lub hydrochlorotiazydem.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Zalecaną dawką produktu Avasart HCT jest 1 tabletki raz na dobę. Zaleca się indywidualne dostosowanie dawki poszczególnych składników produktu. W celu zmniejszenia ryzyka niedociśnienia tętniczego i innych działań niepożądanych, w każdym przypadku należy stopniowo zwiększać dawkę poszczególnych składników produktu złożonego, stosując kolejną, większą dawkę. Jeśli jest to uzasadnione klinicznie, u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane walsartanem lub hydrochlorotiazydem w monoterapii można rozważyć bezpośrednią zmianę monoterapii na terapię produktem złożonym, pod warunkiem, że przeprowadzono zalecane, stopniowe zwiększanie dawki poszczególnych składników produktu złożonego.

Po rozpoczęciu leczenia należy dokonać oceny reakcji klinicznej pacjenta na produkt Avasart HCT, a w przypadku, gdy nie udaje się uzyskać kontroli ciśnienia tętniczego, można zwiększyć dawkę obu substancji czynnych do dawki maksymalnej 320 mg walsartanu + 25 mg hydrochlorotiazydu.

Istotne działanie przeciwnadciśnieniowe występuje w ciągu 2 tygodni, a maksymalne działanie uzyskuje się u większości pacjentów w ciągu 4 tygodni leczenia. Jednak u niektórych pacjentów konieczne może być leczenie trwające 4 do 8 tygodni, co należy brać pod uwagę podczas zwiększania dawki.

### Sposób podawania

Produkt Avasart HCT można przyjmować niezależnie od posiłków, popijając wodą.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR)  $\geq 30$  ml/min) dostosowanie dawki nie jest konieczne. Z powodu zawartości hydrochlorotiazydu, stosowanie produktu Avasart HCT jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR  $< 30$  ml/min) i bezmoczem (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2). Jednoczesne stosowanie walsartanu i aliskirenu jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (GFR  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (patrz punkt 4.3).

#### *Pacjenci z cukrzycą*

Jednoczesne stosowanie walsartanu z aliskirenem jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą (patrz punkt 4.3.).

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez zastoju żółci dawka walsartanu nie powinna być większa niż 80 mg (patrz punkt 4.4). Nie jest konieczne dostosowanie dawki hydrochlorotiazydu u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Z powodu zawartości walsartanu, stosowanie produktu Avasart HCT jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, marskością żółciową wątroby oraz cholestazą (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie zaleca się stosowania produktu Avasart HCT u dzieci w wieku poniżej 18 lat, ponieważ brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancje czynne, inne pochodne sulfonamidów lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, marskość wątroby i zastój żółci.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny  $< 30$  ml/min), bezmocz.
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiponatremia, hiperkalcemia i objawowa hiperurykemia.
- Jednoczesne stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) – w tym walsartanu – lub inhibitorów konwertazy angiotensyny (inhibitorów ACE) z aliskirenem u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (patrz punkt 4.4 i 4.5).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Zmiany stężenia elektrolitów w surowicy

#### *Walsartan*

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub z innych produktów leczniczych, które mogą zwiększyć stężenie potasu (np. heparyny). Należy kontrolować stężenie potasu.

#### *Hydrochlorotiazyd*

Podczas leczenia tiazydowymi lekami moczopędnymi, w tym hydrochlorotiazylem, opisywano występowanie hipokaliemii. Zaleca się częste kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi, w tym hydrochlorotiazylem, wiąże się z występowaniem hiponatremii i zasadowicy hipochloremicznej. Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, zwiększają wydalanie magnezu w moczu, co może prowadzić do hipomagnezemii. Podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych zmniejsza się wydalanie wapnia, które może spowodować hiperkalcemię.

Podobnie, jak u każdego pacjenta otrzymującego leki moczopędne, należy regularnie kontrolować stężenie elektrolitów w surowicy.

#### Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni

Pacjentów otrzymujących tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazylem, należy obserwować, czy nie występują u nich objawy kliniczne zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej.

U pacjentów ze znacznym niedoborem sodu i (lub) odwodnionych, np. na skutek przyjmowania dużych dawek leków moczopędnych, w rzadkich przypadkach na początku leczenia produktem Avasart HCT może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Niedobory te należy wyrównać przed rozpoczęciem leczenia produktem złożonym.

#### Pacjenci z ciężką, przewlekłą niewydolnością serca lub innymi stanami związanymi z pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron

U pacjentów, których czynność nerek może zależeć od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. u pacjentów z ciężką zastoinową niewydolnością serca), leczenie inhibitorami ACE wiązało się z wystąpieniem skąpomoczu i (lub) postępującą azotemią, a w rzadkich przypadkach z ostrą niewydolnością nerek i (lub) zgonem. Ocena pacjentów z niewydolnością serca lub po przebytych zawałach serca powinna zawsze uwzględniać ocenę czynności nerek. Nie oceniano stosowania produktu Avasart HCT u pacjentów z ciężką, przewlekłą niewydolnością serca. Nie można wykluczyć, że z powodu hamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron również stosowanie produktu Avasart HCT może powodować zaburzenia czynności nerek. Produktu złożonego nie należy stosować w tej grupie pacjentów.

#### Zwężenie tętnicy nerkowej

Produktu Avasart HCT nie należy stosować w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z jednostronnym lub obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych albo ze zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki, z powodu możliwości zwiększenia stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy.

#### Pierwotny hiperaldosteronizm

Pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem nie należy leczyć produktem Avasart HCT ze względu na brak aktywności układu renina-angiotensyna.

#### Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych rozszerzających naczynia krwionośne, szczególna ostrożność jest wskazana u pacjentów ze zwężeniem zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej albo z kardiomiopatią przerostową zawężającą.

#### Zaburzenia czynności nerek

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i klirensiem kreatyniny  $\geq 30$  ml/min (patrz punkt 4.2). Jeśli produkt Avasart HCT stosowany jest u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy.

Jednoczesne stosowanie AIIRA – w tym walsartanu – lub inhibitorów ACE z aliskirenem jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) (patrz punkty 4.3. i 4.5).

#### Stan po przeszczepieniu nerki

Obecnie brak doświadczenia dotyczącego bezpieczeństwa stosowania produktu Avasart HCT u pacjentów po niedawno przebyłym przeszczepieniu nerki.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu Avasart HCT pacjentom z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, bez zastoju żółci (patrz punkty 4.2 i 5.2). Tiazydy należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby, ponieważ niewielkie zmiany w gospodarce wodno-elektrolitowej mogą prowadzić do śpiączki wątrobowej.

#### Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie

U pacjentów leczonych walsartanem obserwowano obrzęk naczynioruchowy, w tym obrzęk krtani i głośni, powodujący niedrożność dróg oddechowych i (lub) obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka; u niektórych z tych osób wystąpił wcześniej obrzęk naczynioruchowy po zastosowaniu innych leków, w tym inhibitorów ACE. Jeśli wystąpi obrzęk naczynioruchowy należy natychmiast przerwać przyjmowanie leku Avasart HCT i nie podawać go ponownie (patrz punkt 4.8).

#### Toczeń rumieniowaty układowy

Podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, opisywano przypadki zaostrzenia lub ujawnienia tocznia rumieniowatego układowego.

#### Inne zaburzenia metaboliczne

Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zmieniać tolerancję glukozy i zwiększać stężenie cholesterolu, triglicerydów oraz kwasu moczowego w surowicy. U pacjentów z cukrzycą może być konieczna modyfikacja dawki insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych. Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie wapnia przez nerki i powodować przemijające, nieznaczne zwiększenie jego stężenia w surowicy, bez jawnych zaburzeń metabolizmu wapnia. Znaczna hiperkalcemia może być objawem utajonej nadczynności przytarczyc. Tiazydy należy odstawić przed wykonaniem badań czynności przytarczyc.

#### Nadwrażliwość na światło

Podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych opisywano przypadki nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). Jeśli w trakcie leczenia wystąpi reakcja nadwrażliwości na światło, zaleca się przerwanie terapii. Jeśli powtórne podanie leku moczopędnego zostanie uznane za konieczne, zaleca się ochronę obszarów skóry narażonych na światło słoneczne lub sztuczne promieniowanie UVA.

#### Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRA) podczas ciąży. Z wyjątkiem przypadków wymagających leczenia AIIRA, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie AIIRA i, jeśli to wskazane, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

#### Uwagi ogólne

Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których wystąpiła wcześniej nadwrażliwość na inne leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny II. Reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd są częstsze u pacjentów z alergią lub astmą oskrzelową.

#### Ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania

Hydrochlorotiazyd, jako sulfonamid, może powodować reakcję idiosynkrazji, skutkującą ostrą przemijającą krótkowzrocznością oraz ostrą jaskrą z zamkniętym kątem przesączania. Objawy to ostry początek zmniejszenia ostrości wzroku lub ból oka, które zwykle występują w ciągu kilku godzin do tygodnia po zastosowaniu leku. Nieleczona ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania może prowadzić do trwałej utraty wzroku.

Podstawowym leczeniem jest zaprzestanie stosowania hydrochlorotiazydu, tak szybko, jak to możliwe. Jeśli ciśnienie śródgałkowe pozostaje niekontrolowane, należy rozważyć pilne leczenie zachowawcze lub chirurgiczne. Czynnikiem ryzyka wystąpienia ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania może być alergia na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

#### Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)

U podatnych pacjentów, zwłaszcza w przypadku leczenia skojarzonego produktami, które wpływają na ten układ, obserwowano niedociśnienie, omdlenie, udar, hiperkaliemię i zmiany w czynności nerek (w tym ostrą niewydolność nerek). Dlatego nie zaleca się podwójnej blokady układu renina - angiotensyna - aldosteron poprzez skojarzenie aliskirenu z inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II.

Przyjmowanie aliskirenu w skojarzeniu z produktem Avasart HCT jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (patrz punkt 4.3).

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Nie należy go stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### *Interakcje związane zarówno z walsartanem, jak i hydrochlorotiazydem*

##### Jednoczesne stosowanie, które nie jest zalecane

###### *Lit*

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, opisywano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy oraz nasilenie jego toksyczności. Ponieważ brak doświadczenia dotyczącego jednoczesnego stosowania walsartanu i litu, takie skojarzone leczenie nie jest zalecane. Jeśli jednak jest konieczne, zaleca się monitorowanie stężenia litu w surowicy.

##### Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

###### *Inne leki przeciwnadciśnieniowe*

Avasart HCT może nasilać działanie innych leków o właściwościach przeciwnadciśnieniowych (np. guanetydyny, metylodopy, leków rozszerzających naczynia krwionośne, inhibitorów ACE, AIIIRA, leków beta-adrenolitycznych, antagonistów wapnia i inhibitorów reniny).

###### *Aminy presyjne (np. noradrenalina, adrenalina)*

Możliwe osłabienie reakcji na aminy presyjne. Kliniczne znaczenie takiego działania jest niejasne i niewystarczające, aby wykluczyć ich stosowanie.

###### *Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym wybiórcze inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (w dawce >3 g/dobę) i niewybiórcze NLPZ*

NLPZ mogą osłabić przeciwnadciśnieniowe działanie zarówno antagonistów angiotensyny II, jak i hydrochlorotiazydu. Ponadto, jednoczesne stosowanie produktu Avasart HCT i NLPZ może

zwiększyć ryzyko pogorszenia czynności nerek oraz hiperkaliemii. Dlatego na początku leczenia zalecane jest kontrolowanie czynności nerek, a także odpowiednie nawodnienie pacjenta.

### ***Interakcje związane z walsartanem***

#### Podwójna blokada układu renina-angiotensyna (RAS) za pomocą AIIRA, inhibitorów ACE lub aliskirenu

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania AIIRA, w tym walsartanu, z innymi lekami blokującymi RAS, takimi jak z inhibitorami ACE lub aliskirenem (patrz punkt 4.4). Jednoczesne stosowanie AIIRA - w tym walsartanu – lub inhibitora ACE z aliskirenem jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (patrz punkt 4.3).

#### Jednoczesne stosowanie, które nie jest zalecane

*Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu, zamienniki soli kuchennej zawierające potas oraz inne substancje, które mogą zwiększyć stężenie potasu*

Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie walsartanu i produktu leczniczego, wpływającego na stężenie potasu, zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w osoczu.

#### Transportery

Dane *in vitro* wskazują, że walsartan jest substratem transportera wychwyty wątrobowego OATPB1/OATPB3 oraz transportera wyrzutu wątrobowego MRP2. Znaczenie kliniczne tych danych nie jest znane. Jednoczesne stosowanie inhibitorów transportera wychwyty (np. ryfampicyny, cyklosporyny) lub inhibitorów transportera wyrzutu ( np.rytonawiru) może zwiększać narażenie na walsartan. Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania lub kończenia skojarzonej terapii tymi lekami.

#### Brak interakcji

W badaniach interakcji leków nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji walsartanu z następującymi substancjami: cymetydyną, warfaryną, furosemidem, digoksyną, atenololem, indometacyną, hydrochlorotiazylem, amlodypiną i glibenklamidem. Digoksyna i indometacyna mogą wykazywać interakcje z hydrochlorotiazylem, zawartym w produkcie leczniczym Avasart HCT (patrz *Interakcje związane z hydrochlorotiazylem*).

### ***Interakcje związane z hydrochlorotiazylem***

#### Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

##### *Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu w surowicy*

Działanie hydrochlorotiazylu, powodujące utratę potasu, może być nasilone podczas jednoczesnego podawania diuretyków zwiększających wydalanie potasu z moczem, kortykosteroidów, środków przeczyszczających, ACTH, amfoterycyny, karbenoksolonu, penicyliny G, kwasu salicylowego i jego pochodnych.

Jeśli wyżej wymienione produkty lecznicze leki mają być zastosowane z produktem Avasart HCT, zaleca się monitorowanie stężenia potasu w osoczu (patrz punkt 4.4).

##### *Produkty lecznicze, które mogą powodować zaburzenia rytmu serca typu torsades de pointes*

Z powodu ryzyka hipokaliemii hydrochlorotiazyl należy podawać ostrożnie w skojarzeniu z produktami leczniczymi powodującymi *torsades de pointes*, zwłaszcza z lekami przeciwarrytmicznymi klasy Ia i klasy III oraz niektórymi lekami przeciwpsychotycznymi.

##### *Produkty lecznicze wpływające na stężenie sodu w surowicy*

Działanie hiponatremiczne leków moczopędnych może być nasilone podczas jednoczesnego stosowania leków, takich jak: leki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne, przeciwpadaczkowe itp. Należy zachować ostrożność podczas długotrwałej terapii tymi lekami.

#### *Glikozydy naparstnicy*

Hipokaliemia lub hipomagnezemia wywołana stosowaniem tiazydowych leków moczopędnych może sprzyjać wystąpieniu zaburzeń rytmu serca spowodowanych przez glikozydy naparstnicy (patrz punkt 4.4).

#### *Sole wapnia i witamina D*

Podawanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, z witaminą D lub solami wapnia może nasilać zwiększenie stężenia wapnia w surowicy. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych z solami wapnia może powodować hiperkalcemię u pacjentów podatnych na hiperkalcemię ( np. z nadczynnością przytarczyc, nowotworem złośliwym lub stanami zależnymi od witaminy D), z powodu nasilonego wchłaniania zwrotnego wapnia w kanalikach nerkowych.

#### *Leki przeciwcukrzycowe (doustne i insulina)*

Leczenie tiazydami może zaburzać tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawki leku przeciwcukrzycowego.

Metforminę należy stosować ostrożnie z powodu ryzyka kwasicy mleczanowej, wywołanej przez czynnościową niewydolność nerek, która może wystąpić po zastosowaniu hydrochlorotiazydu.

#### *Leki beta-adrenolityczne oraz diazoksyd*

Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, z lekami beta-adrenolitycznymi może zwiększać ryzyko hiperglikemii. Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą nasilać hiperglikemizujące działanie diazoksydu.

#### *Produkty lecznicze stosowane w leczeniu dny (probenecyd, sulfinpirazon i allopurynol)*

Hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy i dlatego może być konieczne dostosowanie dawki produktów zwiększających wydalanie kwasu moczowego. Może być konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpirazonu. Jednoczesne podawanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, może zwiększyć częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol.

#### *Leki przeciwocholinergiczne i inne produkty lecznicze wpływające na motorykę przewodu pokarmowego*

Leki przeciwocholinergiczne (np. atropina, biperyden) mogą zwiększyć biodostępność tiazydowych leków moczopędnych na skutek osłabienia motoryki przewodu pokarmowego i zwolnienia tempa opróżniania żołądka. Odwrotnie, przewiduje się, że leki prokinetyczne, takie jak cyzapryd, mogą zmniejszać biodostępność tiazydowych leków moczopędnych.

#### *Amantadyna*

Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zwiększyć ryzyko działań niepożądanych amantadyny.

#### *Żywiec jonowymienne*

Żywiec jonowymienne (kolestyramina i kolestypol) zmniejszają wchłanianie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu. Może to skutkować niewystarczającym działaniem tiazydowych leków moczopędnych. Jednakże, podając hydrochlorotiazyd i żywiec w odpowiednim odstępie, tak, że hydrochlorotiazyd jest przyjmowany przynajmniej 4 godziny przed lub 4-6 godzin po zażyciu żywic, można potencjalnie zminimalizować interakcje.

#### *Leki cytotoksyczne*

Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zmniejszać nerkowe wydalanie leków cytotoksycznych (np. cyklofosfamidu, metotreksatu) i nasilać ich działanie mielosupresyjne.

*Niedepolaryzujące środki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna)*

Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą nasilać działanie pochodnych kurary.

*Cyklosporyna*

Jednoczesne stosowanie cyklosporyny może zwiększyć ryzyko hiperurykemii oraz dny moczanowej.

*Alkohol, barbiturany lub opioidy*

Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych z substancjami, które również powodują obniżenie ciśnienia (np. przez zmniejszenie aktywności układu współczulnego lub bezpośredni wpływ na rozszerzenie naczyń krwionośnych) może zwiększyć ryzyko niedociśnienia ortostatycznego.

*Metylodopa*

Istnieją pojedyncze doniesienia na temat niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów otrzymujących jednocześnie metylo dopę i hydrochlorotiazyd.

*Karbamazepina*

U pacjentów otrzymujących hydrochlorotiazyd jednocześnie z karbamazepiną może wystąpić hiponatremia. Takich pacjentów należy uprzedzić o możliwości wystąpienia reakcji związanych z hiponatremią i kontrolować ich stan kliniczny.

*Jodowe środki kontrastujące*

W przypadku odwodnienia na skutek stosowania leków moczopędnych istnieje zwiększone ryzyko ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza po podaniu dużych dawek jodowych środków kontrastujących. Przed ich podaniem należy nawodnić pacjenta.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Ciąża

Walsartan

Nie zaleca się stosowania antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie AIIRA w drugim i trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są rozstrzygające, jednak nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Wprawdzie brak kontrolowanych danych epidemiologicznych w odniesieniu do AIIRA, ale podobne ryzyko może dotyczyć tej grupy leków. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia AIIRA, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży leczenie AIIRA należy natychmiast przerwać i, jeśli to wskazane, rozpocząć leczenie alternatywne.

Wiadomo, że stosowanie AIIRA w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia), patrz także punkt 5.3. Jeśli narażenie na AIIRA wystąpiło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne czaszki i czynności nerek.

Należy uważnie obserwować noworodki, których matki przyjmowały AIIRA, z powodu możliwości wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz także punkty 4.3 i 4.4).

Hydrochlorotiazyd

Doświadczenie dotyczące stosowania hydrochlorotiazydu w okresie ciąży, zwłaszcza w jej pierwszym



trymestrze, jest ograniczone, a badania na zwierzętach niewystarczające. Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Mechanizm działania farmakologicznego hydrochlorotiazylu sprawia, że produkt leczniczy stosowany w drugim i trzecim trymestrze ciąży może zaburzać płodowo-łożyskowy przepływ krwi i wywoływać u płodu i noworodka objawy niepożądane, takie jak żółtaczka, zaburzenia elektrolitowe i małopłytkowość.

#### Karmienie piersią

Brak dostępnych informacji na temat stosowania walsartanu w okresie karmienia piersią. Hydrochlorotiazyd przenika do mleka kobiecego. Nie zaleca się stosowania produktu Avasart HCT w okresie karmienia piersią. Preferowane jest alternatywne leczenie produktami o lepszym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie karmienia piersią, zwłaszcza w przypadku karmienia noworodka lub wcześniaka.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań wpływu produktu Avasart HCT na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas wykonywania takich czynności należy brać pod uwagę możliwość sporadycznego występowania zawrotów głowy lub znużenia.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Poniżej, zgodnie z klasyfikacją układowo – narządową, przedstawiono działania niepożądane stwierdzane w trakcie badań klinicznych i w badaniach laboratoryjnych, z większą częstością w odniesieniu do produktu złożonego niż do placebo, a także działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu. Podczas leczenia walsartanem z hydrochlorotiazylem mogą wystąpić działania niepożądane, które wiążą się ze stosowaniem każdego ze składników produktu złożonego osobno, a których nie obserwowano w badaniach klinicznych.

Działania niepożądane uszeregowano według częstości (występujące najczęściej jako pierwsze), stosując następujące definicje: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

*Tabela 1. Częstość działań niepożądanych walsartanu z hydrochlorotiazylem*

<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Niezbyt często	Odwodnienie
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Niezbyt często	Parestezja
Bardzo rzadko	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego
Częstość nieznana	Omdlenie
<b>Zaburzenia oka</b>	
Niezbyt często	Niewyraźne widzenie
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	
Niezbyt często	Szum uszny
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Niezbyt często	Niedociśnienie tętnicze
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Niezbyt często	Kaszel
Częstość nieznana	Niekardiogeny obrzęk płuc
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo rzadko	Biegunka
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	

Niezbyt często	Ból mięśni
Bardzo rzadko	Ból stawów
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Częstość nieznana	Zaburzenia czynności nerek
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Niezbyt często	Uczucie zmęczenia
<b>Badania diagnostyczne</b>	
Częstość nieznana	Zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy, zwiększenie stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy, hipokaliemia, hiponatremia, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi, neutropenia

Dodatkowe informacje dotyczące poszczególnych składników produktu leczniczego  
Działania niepożądane opisywane uprzednio w związku ze stosowaniem poszczególnych składników produktu złożonego mogą być działaniami niepożądanymi produktu Avasart HCT, nawet jeśli nie były obserwowane w przebiegu badań klinicznych lub po wprowadzeniu produktu do obrotu.

*Tabela 2. Częstość działań niepożądanych walsartanu*

<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Częstość nieznana	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu, małopłytkowość
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Częstość nieznana	Inne reakcje nadwrażliwości/alergiczne, w tym choroba posurowicza
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Częstość nieznana	Zwiększenie stężenia potasu w surowicy, hiponatremia
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	
Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia obwodowego
<b>Zaburzenia naczyńniowe</b>	
Częstość nieznana	Zapalenie naczyń krwionośnych
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Niezbyt często	Ból brzucha
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Częstość nieznana	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Częstość nieznana	Obrzęk naczynioruchowy, wysypka, świąd
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Częstość nieznana	Niewydolność nerek

*Tabela 3. Częstość działań niepożądanych hydrochlorotiazydu*

Hydrochlorotiazyd był szeroko stosowany przez wiele lat, często w większych dawkach niż zawarte w produkcie Avasart HCT. Wymienione działania niepożądane opisywano u pacjentów leczonych tiazydowymi lekami moczopędnymi, w tym hydrochlorotiazydem, w monoterapii:

<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Rzadko	Małopłytkowość, czasami z plamicą
Bardzo rzadko	Agranulocytoza, leukopenia, niedokrwistość hemolityczna, zahamowanie czynności szpiku kostnego
Częstość nieznana	Niedokrwistość aplastyczna

<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Bardzo rzadko	Reakcje nadwrażliwości
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Bardzo często	Hipokaliemia, zwiększenie stężenia lipidów we krwi (zwłaszcza w przypadku stosowania większych dawek)
Często	Hiponatremia, hipomagnezemia, hiperurykemia
Rzadko	Hiperkalcemia, hiperglikemia, cukromocz i pogorszenie stanu metabolicznego w przebiegu cukrzycy
Bardzo rzadko	Zasadowica hipochloremiczna
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
Rzadko	Depresja, zaburzenia snu
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Rzadko	Ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, parestezja
<b>Zaburzenia oka</b>	
Rzadko	Zaburzenia widzenia
Częstość nieznana	Ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania
<b>Zaburzenia serca</b>	
Rzadko	Zaburzenia rytmu serca
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Często	Niedociśnienie ortostatyczne
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Bardzo rzadko	Niewydolność oddechowa, w tym zapalenie i obrzęk płuc
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Często	Utrata łaknienia, łagodne nudności i wymioty
Rzadko	Zaparcie, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, biegunka
Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Rzadko	Cholestaza wewnątrzwątrobowa lub żółtaczką
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Częstość nieznana	Zaburzenia czynności nerek, ostra niewydolność nerek
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Często	Pokrzywka i inne postacie wysypki
Rzadko	Nadwrażliwość na światło
Bardzo rzadko	Martwicze zapalenie naczyń krwionośnych i toksyczne martwicze oddzielanie naskórka, skórne reakcje przypominające toczeń rumieniowaty, uaktywnienie tocznia rumieniowatego skórno
Częstość nieznana	Rumień wielopostaciowy
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Częstość nieznana	Gorączka, osłabienie
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Częstość nieznana	Kurcze mięśni
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	
Często	Impotencja

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, fax: + 48 22 49 21 309, e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

#### 4.9 Przedawkowanie

##### Objawy

Przedawkowanie walsartanu może powodować znaczne niedociśnienie tętnicze, a to z kolei może prowadzić do zaburzeń świadomości, zapaści krążeniowej i (lub) wstrząsu. Ponadto, po przedawkowaniu hydrochlorotiazydu mogą wystąpić następujące objawy przedmiotowe i podmiotowe: nudności, senność, hipowolemia i zaburzenia elektrolitowe, powodujące zaburzenia rytmu serca i kurcze mięśni.

##### Leczenie

Postępowanie lecznicze zależy od czasu przyjęcia produktu leczniczego i rodzaju oraz ciężkości objawów. Najważniejsze jest ustabilizowanie krążenia.

Jeśli wystąpi niedociśnienie tętnicze, pacjenta należy położyć na plecach i szybko wyrównać niedobór soli i objętość krwi krążącej.

W przeciwieństwie do hydrochlorotiazydu, walsartanu nie można usunąć z organizmu metodą hemodializy ze względu na silne wiązanie z białkami osocza.

### 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

#### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Preparaty złożone zawierające antagonistów receptorów angiotensyny II i diuretyki.

Kod ATC: C09DA03

##### *Walsartan + hydrochlorotiazyd*

W randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą i aktywną kontrolą, przeprowadzonym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym niewystarczająco kontrolowanym hydrochlorotiazydem w monoterapii dawce 12,5 mg, znacząco większe obniżenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego (12,4/7,5 mmHg) obserwowano po zastosowaniu produktu złożonego, zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd (160 mg+12,5 mg), w porównaniu z hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Ponadto, u znacznie większego odsetka pacjentów uzyskano reakcję (ciśnienie tętnicze <140/90 mmHg lub zmniejszenie ciśnienia skurczowego o co najmniej 20 mmHg, lub ciśnienia rozkurczowego o co najmniej 10 mmHg) na leczenie walsartanem z hydrochlorotiazydem w dawce 160 mg+12,5 mg (50%) w porównaniu z hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (25%).

W randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą i aktywną kontrolą, przeprowadzonym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym niewystarczająco kontrolowanym walsartanem w monoterapii w dawce 160 mg, znacząco większe obniżenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego obserwowano zarówno po zastosowaniu produktu złożonego, zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd w dawce 160 mg+25 mg (14,6/11,9 mmHg), jak i w dawce 160 mg+12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) w porównaniu do walsartanu w dawce 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Różnica w zmniejszeniu ciśnienia tętniczego między produktem złożonym w dawce 160 mg+25 mg a 160 mg+12,5 mg również uzyskała istotność statystyczną. Ponadto, u znacznie większego odsetka

pacjentów uzyskano reakcję (ciśnienie rozkurczowe <90 mmHg lub zmniejszenie ciśnienia o co najmniej 10 mmHg) na leczenie walsartanem z hydrochlorotiazydem w dawce 160 mg+25 mg (68%) i 160 mg+12,5 mg (62%) w porównaniu z walsartanem w dawce 160 mg (49%).

W randomizowanym, kontrolowanym placebo, wieloczynnikowym badaniu z podwójnie ślepą próbą, porównującym różne kombinacje dawek walsartanu z hydrochlorotiazydem do poszczególnych składników produktu złożonego, znacząco większe obniżenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego obserwowano po zastosowaniu produktu złożonego, zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd w dawce 160 mg+12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) i w dawce 160 mg+25 mg (22,5/15,3 mmHg) w porównaniu do placebo (1,9/4,1 mmHg), a także do stosowanego w monoterapii hydrochlorotiazydu w dawce 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hydrochlorotiazydu w dawce 25 mg (12,7/9,3 mmHg) oraz walsartanu w dawce 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Ponadto, u znacznie większego odsetka pacjentów uzyskano reakcję (ciśnienie rozkurczowe <90 mmHg lub zmniejszenie o co najmniej 10 mmHg) na leczenie walsartanem z hydrochlorotiazydem w dawce 160 mg+25 mg (81%) i w dawce 160 mg+12,5 mg (76%) w porównaniu z placebo (29%) i monoterapią: hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg (41%), hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (54%) oraz walsartanem w dawce 160 mg (59%).

W kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu złożonego, zawierającego walsartan z hydrochlorotiazydem, stwierdzono zależne od dawki zmniejszenie stężenia potasu w surowicy. Zmniejszenie to występowało częściej u pacjentów otrzymujących hydrochlorotiazyd w dawce 25 mg niż w dawce 12,5 mg. W kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu złożonego, zawierającego walsartan z hydrochlorotiazydem, działanie hydrochlorotiazydu zmniejszające stężenie potasu było osłabione przez oszczędzające potas działanie walsartanu.

Nie jest obecnie znany korzystny wpływ walsartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem na zachorowalność i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Badania epidemiologiczne wykazały, że długotrwałe leczenie hydrochlorotiazydem zmniejsza ryzyko zachorowalności i śmiertelności z tych przyczyn.

### Walsartan

Walsartan jest czynnym po podaniu doustnym i specyficznym antagonistą receptora angiotensyny II (Ang II). Działa wybiórczo na podtyp receptora AT<sub>1</sub>, odpowiedzialny za znane działania angiotensyny II. Zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu po zablokowaniu przez walsartan receptora AT<sub>1</sub> może pobudzać niezablokowany receptor AT<sub>2</sub>, co wydaje się równoważyć działanie receptora AT<sub>1</sub>. Walsartan nie wykazuje nawet częściowej aktywności agonistycznej w stosunku do receptora AT<sub>1</sub> i ma dużo większe (około 20 000 razy) powinowactwo do receptora AT<sub>1</sub> niż do receptora AT<sub>2</sub>. Nie wiadomo, czy walsartan blokuje lub wiąże się z innymi receptorami hormonalnymi lub kanałami jonowymi o znanej istotnej roli w regulacji układu krążenia.

Walsartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (znanej również jako kininaza II), która przekształca angiotensynę I w angiotensynę II i powoduje rozpad bradykininy. Walsartan nie wpływa na konwertazę angiotensyny i nie nasila działania bradykininy lub substancji P, dlatego wywoływanie kaszlu przez antagonistów angiotensyny II jest mało prawdopodobne. W badaniach klinicznych, w których walsartan był porównywany z inhibitorem ACE, częstość występowania suchego kaszlu była znamiennej mniejsza ( $P < 0,05$ ) u pacjentów leczonych walsartanem niż u pacjentów leczonych inhibitorem ACE (odpowiednio 2,6% vs. 7,9%). W badaniu klinicznym u pacjentów z suchym kaszlem podczas leczenia inhibitorami ACE w wywiadzie, kaszel wystąpił u 19,5% badanych osób otrzymujących walsartan i u 19,0% otrzymujących tiazydowe leki moczopędne w porównaniu z 68,5% osób leczonych inhibitorem ACE ( $p < 0,05$ ).

Podanie walsartanu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powoduje zmniejszenie ciśnienia tętniczego bez wpływu na częstość tętna. U większości pacjentów po podaniu pojedynczej dawki doustnej początek działania przeciwnadciśnieniowego występuje w ciągu 2 godzin, a maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego uzyskuje się w ciągu 4 do 6 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje

się przez 24 godziny od przyjęcia ostatniej dawki. Podczas wielokrotnego podawania, maksymalne zmniejszenie ciśnienia po podaniu dowolnej dawki uzyskuje się na ogół w ciągu 2 do 4 tygodni i utrzymuje się ono w czasie długotrwałego leczenia. Leczenie skojarzone z hydrochlorotiazylem powoduje znaczące, dodatkowe zmniejszenie ciśnienia tętniczego.

Nagłe odstawienie walsartanu nie wiązało się z wystąpieniem nadciśnienia „z odbicia” lub innymi działaniami niepożądanymi.

Wykazano, że u pacjentów z cukrzycą typu 2 i mikroalbuminurią walsartan zmniejsza wydalanie nerkowe albuminy. Badanie MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) oceniało wpływ walsartanu (w dawkach od 80 do 160 mg/dobę) na nerkowe wydalanie albuminy (UAE) w porównaniu z amlodypiną (w dawkach od 5 do 10 mg/dobę) u 332 pacjentów z cukrzycą typu 2 (średnia wieku 58 lat; 265 mężczyzn) z mikroalbuminurią (walsartan: 58 µg/min; amlodypina: 55,4 µg/min), prawidłowym lub wysokim ciśnieniem tętniczym oraz prawidłową czynnością nerek (stężenie kreatyniny we krwi <120 µmol/l). Po 24 tygodniach wartość UAE zmniejszyła się w grupie otrzymującej walsartan o 42% ( $p < 0,001$ ) (-24,2 µg/min; 95% CI: -40,4 do -19,1) i o około 3% (-1,7 µg/min; 95% CI: -5,6 do 14,9) w grupie otrzymującej amlodypinę, mimo podobnego stopnia zmniejszenia ciśnienia tętniczego w obu badanych grupach.

Ponadto badanie DROP (Diovan Reduction of Proteinuria) oceniało skuteczność walsartanu w zmniejszeniu wartości UAE u 391 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie tętnicze =150/88 mmHg) i cukrzycą typu 2, albuminurią (średnio 102 µg/min; 20-700 µg/min) i prawidłową czynnością nerek (średnie stężenie kreatyniny w surowicy 80 µmol/l). Pacjentów przydzielono losowo do jednej z 3 grup otrzymujących przez 30 tygodni walsartan w dawce, odpowiednio, 160 mg, 320 mg i 640 mg na dobę. Celem badania było ustalenie optymalnej dawki walsartanu, która zmniejsza nerkowe wydalanie albuminy u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2. Po 30 tygodniach leczenia procentowa zmiana wskazywała na znaczne zmniejszenie wartości UAE w stosunku do wartości początkowych - o 36% w grupie otrzymującej walsartan w dawce 160 mg (95%CI: 22 do 47%) i o 44% w grupie otrzymującej walsartan w dawce 320 mg (95% CI: 31 do 54%). Wysznuo wniosek, że u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 walsartan w dawce od 160 mg do 320 mg powoduje klinicznie istotne zmniejszenie wartości UAE.

### Hydrochlorotiazyd

Tiazydowe leki moczopędne działają głównie w dystalnych nerkowych kanalikach krętych. Wykazano, że w korze nerki znajduje się receptor o dużym powinowactwie, stanowiący główne miejsce wiązania dla tiazydowych leków moczopędnych oraz hamowania transportu NaCl w dystalnych nerkowych kanalikach krętych. Sposób działania tiazydowych leków moczopędnych polega na hamowaniu transportu błonowego  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$ , prawdopodobnie przez mechanizm konkurencji o miejsca  $\text{Cl}^-$ , co wpływa na proces wchłaniania zwrotnego elektrolitów. Działanie bezpośrednie polega na zwiększeniu wydalania sodu i chlorków w przybliżeniu w równych ilościach, zaś działanie pośrednie jest działaniem moczopędnym i zmniejszającym objętość osocza. W wyniku tego dochodzi do zwiększenia aktywności reninowej osocza, zwiększenia wydzielania aldosteronu i zwiększenia wydalania potasu w moczu i zmniejszenia stężenia potasu w surowicy. Mediatorem układu renina-aldosteron jest angiotensyna II, więc podczas jednoczesnego podawania walsartanu zmniejszenie stężenia potasu w surowicy jest mniej wyraźne niż obserwowane podczas monoterapii hydrochlorotiazylem.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Walsartan + hydrochlorotiazyd

Dostępność układowa hydrochlorotiazylu zmniejsza się o około 30%, jeśli podawany jest razem z walsartanem. Jednoczesne podanie hydrochlorotiazylu nie wpływa znacząco na kinetykę walsartanu. Obserwowana interakcja nie ma wpływu na skojarzone stosowanie walsartanu i hydrochlorotiazylu, gdyż w kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano wyraźne działanie przeciwnadciśnieniowe produktu złożonego, które było większe niż uzyskiwane po podaniu każdego ze składników osobno lub po podaniu placebo.

## Walsartan

### *Wchłanianie*

Po doustnym podaniu samego walsartanu maksymalne stężenie w osoczu uzyskuje się w ciągu 2 do 4 godzin. Średnia całkowita biodostępność wynosi 23%. Pokarm zmniejsza narażenie (mierzone jako AUC) na walsartan o około 40%, a maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) o około 50%, chociaż po upływie 8 godzin po podaniu stężenie walsartanu w osoczu pacjentów, którzy przyjęli produkt leczniczy po posiłku oraz pacjentów, którzy przyjęli lek na czczo, było zbliżone. Ponieważ zmniejszeniu wartości AUC nie towarzyszy klinicznie istotne zmniejszenie działania leczniczego, walsartan można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłków.

### *Dystrybucja*

Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym walsartanu po podaniu dożylnym wynosi około 17 litrów, co wskazuje, że walsartan nie ulega rozległej dystrybucji do tkanek. Walsartan wiąże się silnie z białkami osocza (94-97%), głównie z albuminą.

### *Metabolizm*

Walsartan nie podlega znaczącemu metabolizmowi, gdyż zaledwie 20% podanej dawki wykrywane jest w postaci metabolitów. W osoczu wykryto obecność hydroksymetabolitu w małych stężeniach (mniej niż 10% wartości AUC dla walsartanu). Metabolit ten nie jest czynny farmakologicznie.

### *Wydalenie*

Walsartan wykazuje wielowykładniczą kinetykę procesu eliminacji ( $t_{1/2\alpha} < 1$  h i  $t_{1/2\beta}$  około 9 h). Wydalany jest głównie w postaci niezmienionej z kałem (około 83% dawki) i w moczu (około 13% dawki). Po podaniu dożylnym klirens osoczowy walsartanu wynosi około 2 l/godzinę, a klirens nerkowy 0,62 l/godzinę (co stanowi około 30% klirensu całkowitego). Okres półtrwania walsartanu wynosi 6 godzin.

## Hydrochlorotiazyd

### *Wchłanianie*

Wchłanianie hydrochlorotiazydu po podaniu doustnym przebiega szybko ( $t_{max}$  wynosi około 2 godzin). Zwiększenie średniej wartości pola pod krzywą AUC przebiega liniowo i jest proporcjonalne do dawki w zakresie terapeutycznym. Wpływ pokarmu na wchłanianie hydrochlorotiazydu jest nieistotny klinicznie. Całkowita biodostępność hydrochlorotiazydu po podaniu doustnym wynosi 70%.

### *Dystrybucja*

Pozorna objętość dystrybucji wynosi 4 do 8 l/kg. Hydrochlorotiazyd wiąże się w krążeniu z białkami surowicy (40-70%), głównie z albuminą. Ponadto hydrochlorotiazyd kumuluje się w erytrocytach, w stężeniu około 3 razy większym niż w osoczu.

### *Eliminacja*

Hydrochlorotiazyd jest wydalany głównie w postaci niezmienionej. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji z osocza wynosi średnio 6 – 15 godzin. Nie ma zmian w kinetyce hydrochlorotiazydu podczas podawania dawek wielokrotnych, a kumulacja jest minimalna w przypadku dawkowania raz na dobę. Ponad 95% wchłoniętej dawki jest wydalane w postaci niezmienionej w moczu. Na klirens nerkowy składa się bierne przesączanie oraz czynne wydzielanie do kanałika nerkowego.

## Szczególne grupy pacjentów

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U niektórych pacjentów w podeszłym wieku obserwowano nieco zwiększone narażenie ogólnoustrojowe na walsartan w porównaniu z osobami młodymi, jednak nie stwierdzono znaczenia klinicznego tej obserwacji.

Ograniczona ilość danych sugeruje zmniejszony klirens ustrojowy hydrochlorotiazydu u osób w podeszłym wieku zarówno zdrowych, jak i z nadciśnieniem tętniczym, w porównaniu z młodymi, zdrowymi ochotnikami.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

U pacjentów z GFR 30 - 70 ml/min, leczonych zalecaną dawką produktu leczniczego Avasart HCT, zmiana dawki nie jest konieczna.

Brak danych dotyczących stosowania produktu Avasart HCT u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR < 30 ml/min) i u pacjentów poddawanych dializoterapii. Walsartan jest w dużym stopniu związany z białkami osocza i nie może być usunięty metodą dializy, podczas gdy hydrochlorotiazyd można tą metodą usunąć.

W przypadku zaburzenia czynności nerek, średnie maksymalne stężenie w osoczu i wartość AUC hydrochlorotiazydu są zwiększone, a tempo wydalania z moczem jest zmniejszone. U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek, obserwowano 3-krotne zwiększenie AUC hydrochlorotiazydu. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, obserwowano 8-krotne zwiększenie AUC. Stosowanie hydrochlorotiazydu jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.3).

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

W badaniu farmakokinetyki u pacjentów z łagodnymi (n=6) do umiarkowanych (n=5) zaburzeniami czynności wątroby, narażenie na walsartan było prawie dwukrotnie większe niż u zdrowych ochotników (patrz punkty 4.2 i 4.4). Brak danych dotyczących stosowania walsartanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3). Choroby wątroby nie wpływają znacząco na farmakokinetykę hydrochlorotiazydu.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Potencjalną toksyczność podanego doustnie skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazydem oceniano w trwających do 6 miesięcy badaniach na szczurach i marmozetach (małpy szerokonose). Nie stwierdzono żadnych działań, które wykluczałyby stosowanie produktu w dawkach leczniczych u ludzi.

W badaniach toksyczności przewlekłej przyczyną zmian obserwowanych po podaniu produktu złożonego, zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd, jest najprawdopodobniej walsartan.

W badaniach tych narządem docelowym były nerki, a reakcja była bardziej wyraźna u marmozet niż u szczurów. Podanie skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazydem (30 mg/kg mc./dobę + 9 mg/kg mc./dobę u szczurów i 10 mg/kg mc./dobę + 3 mg/kg mc./dobę u marmozet) powodowało uszkodzenie nerek (nefropatia z naciekami bazofili w kanalikach nerkowych, zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu oraz potasu w surowicy, zwiększenie objętości moczu i stężenia elektrolitów w moczu), prawdopodobnie na skutek zmian hemodynamiki w nerkach.

Dawki podawane szczurom odpowiadały, odpowiednio, 0,9- i 3,5-krotnej maksymalnej, zalecanej dla ludzi (MRHD), dawce walsartanu i hydrochlorotiazydu w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> pc. U marmozet dawki te były 0,3 i 1,2 raza większe od MRHD.

Obliczenia te zakładają dawkę doustną walsartanu 320 mg/dobę w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg/dobę u pacjenta o masie ciała 60 kg.

Duże dawki skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazydem (100 mg + 31 mg/kg mc./dobę u szczurów oraz 30 mg + 9 mg/kg mc./dobę u marmozet) zmniejszały parametry czerwonekrwinkowe (liczbę krwinek czerwonych, stężenie hemoglobiny, wartość hematokrytu).

Dawki podawane szczurom odpowiadały, odpowiednio, 3- i 12-krotnej maksymalnej zalecanej dla ludzi dawce walsartanu i hydrochlorotiazydu w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> pc. U marmozet dawki te były 0,9 i 3,5 raza większe od MRHD. Odpowiada to dawce doustnej walsartanu 320 mg/dobę w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg/dobę u pacjenta o masie ciała 60 kg.

U marmozet obserwowano uszkodzenie błony śluzowej żołądka po zastosowaniu produktu w dawce 30+9 mg/kg mc./dobę. Produkt złożony powodował również hiperplazję tętniczek aferentnych



w nerkach (po zastosowaniu dawek 600+188 mg/kg mc./dobę u szczurów i 30+9 mg/kg mc./dobę u marmozet). Dawki podawane marmozetom odpowiadały, odpowiednio, 0,9- i 3,5-krotnej maksymalnej zalecanej dla ludzi dawce walsartanu i hydrochlorotiazydu w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> pc. U szczurów dawki te były 18 i 73 razy większe od MRHD. Obliczenia te zakładają dawkę doustną walsartanu 320 mg/dobę w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg/dobę u pacjenta o masie ciała 60 kg.

Wydaje się, że opisane wyżej działania są skutkiem działania farmakologicznego dużych dawek walsartanu (blokowanie indukowanego przez angiotensynę II hamowania uwalniania reniny, z pobudzeniem komórek wytwarzających reninę) i występują również podczas stosowania inhibitorów ACE. Wydaje się również, że opisane zjawiska nie mają znaczenia dla stosowania walsartanu w dawkach leczniczych u ludzi.

Nie badano działania mutagennego, klastogennego lub rakotwórczego produktu złożonego, zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd, gdyż nie ma dowodów na interakcję pomiędzy tymi dwiema substancjami. Jednak w badaniach prowadzonych oddzielnie dla walsartanu i hydrochlorotiazydu nie wykazano działania mutagennego, klastogennego lub rakotwórczego.

U szczurów podawanie walsartanu w dawkach toksycznych dla matek (600 mg/kg mc./dobę) w ostatnich dniach ciąży i w okresie laktacji powodowało mniejszą przeżywalność, mniejszą masę ciała i opóźniony rozwój (oddzielenie małżowin usznych i otwarcie przewodu słuchowego) potomstwa (patrz punkt 4.6). Dawki stosowane u szczurów (600 mg/kg mc./dobę) były około 18 razy większe od maksymalnej dawki zalecanej u ludzi w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> pc. (obliczenia zakładały dawkę doustną 320 mg/dobę u pacjenta o masie ciała 60 kg). Podobne wyniki uzyskano po podaniu produktu złożonego, zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd, szczurom i królikom. W badaniach dotyczących rozwoju embrionalnego i płodowego u szczurów i królików (segment II) po podaniu produktu złożonego, zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd nie wykazano działania teratogennego, jednak obserwowano działanie toksyczne dla płodów związane z działaniem toksycznym dla matek.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna  
Laktoza bezwodna  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Hydroksypropyloceluloza, niskopodstawiona  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

Otoczka (*Opadry Red 03F35245*):

Hypromeloza  
Makrogol 8000  
Talk  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Żelaza tlenek czerwony (E172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister PVC/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 14 lub 28 tabletek powlekanych.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Brak szczególnych wymagań.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

POLFARMEX S.A.  
ul. Józefów 9  
99-300 Kutno

### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr

### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**